

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

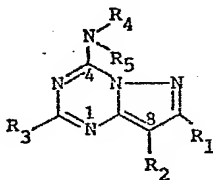
1^{re} PUBLICATION

- (22) Date de dépôt 22 mai 1974, à 14 h 50 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 51 du 20-12-1974.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00; C 07 d 57/34.
- (71) Déposant : Société dite : SANDOZ S.A. Société par actions, résidant en Suisse.
- (73) Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire :
- (54) Nouveaux dérivés de la pyrazolo(1,5-a)-s-triazine, leur préparation et leur application comme médicaments.
- (72) Invention de : Arnold Vogel et Franz Troxler.
- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle : Demandes de brevets déposées en Suisse le 22 mai 1973, n. 7.257/73, n. 7.258/73 et n. 7.259/73 et le 4 décembre 1973, n. 16.940/73 et demande de brevet additionnel déposée le 29 mars 1974, n. 4.425/74 aux noms de Arnold Vogel et Franz Troxler.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, leur préparation et leur application en thérapeutique, à titre de principes actifs de médicaments.

5 L'invention concerne plus particulièrement les dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine répondant à la formule I

10



(I)

dans laquelle

- 15 R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs,
- 20 R_2 représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, un groupe formyle, acétyle, amino ou nitro, un groupe alkyle inférieur ou dialkyl(inférieur)aminométhyle, ou un groupe de formule $-NH-CO-A$ où A signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur éventuellement substitué par de l'halogène,
- 25 R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, alkyle inférieur ou cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone, ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs,
- 30 R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alcényle ou alcynyle inférieurs, dont la liaison multiple ne se trouve pas en position α par rapport à l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, un groupe hydroxyalkyle inférieur ou alcoxy(inférieur)alkyle inférieur, dont l'atome d'oxygène est séparé de l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, par au moins deux atomes de carbone, un groupe
- 35 dialkyl(inférieur)aminoalkyle inférieur dont l'atome d'azote est séparé de l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, par

au moins deux atomes de carbone, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone, un groupe cycloalkylalkyle contenant de 4 à 10 atomes de carbone, un groupe pyridyle ou pyrimidyle, un groupe benzyle éventuellement substitué dans le noyau benzénique par de l'halogène, des groupes

5 hydroxy ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs, un groupe amino ou dialkyl(inférieur)amino, ou un groupe alkylèneimino contenant de 2 à 7 atomes de carbone,

R_5 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur,

10 un groupe alcényle ou alcynyle inférieurs, dont la liaison multiple ne se trouve pas en position α par rapport à l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, un groupe hydroxyalkyle inférieur ou alcoxy(inférieur)alkyle inférieur, dont l'atome d'oxygène est séparé de l'atome d'azote auquel ce

15 groupe est lié, par au moins deux atomes de carbone, un groupe dialkyl(inférieur)aminoalkyle inférieur dont l'atome d'azote est séparé de l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, par au moins deux atomes de carbone, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone ou un groupe

20 cycloalkylalkyle contenant de 4 à 10 atomes de carbons, ou bien

R_4 et R_5 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un groupe pipéridino, 1-pyrrolidinyle, morpholino ou thiomorpholino, ou un groupe N_4 -B-(1-pipérazinyle) où B

25 signifie un groupe alkyle inférieur, un groupe hydroxyalkyle inférieur dont le groupe hydroxy est séparé du reste N_4 par au moins deux atomes de carbone, ou un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs,

30 le reste A éventuellement présent dans R_2 devant représenter l'hydrogène ou le groupe méthyle ou éthyle lorsque R_4 et R_5 signifient tous deux l'hydrogène, et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

35 Lorsque l'un des substituants R_1 à R_5 représente un groupe alkyle inférieur, celui-ci contient de préférence

de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier 1 ou 2 atomes de carbone, et représente plus particulièrement le groupe méthyle.

Lorsque R_2 représente un groupe dialkyl (inférieur) aminométhyle, les groupes alkyle inférieurs qu'il contient
5 sont de préférence identiques et contiennent de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier 1 ou 2 atomes de carbone.

Lorsque l'un des substituants R_1 et R_3 représente un groupe phényle substitué, celui-ci est de préférence mono-
10 substitué.

Lorsque l'un des symboles R_1 , R_3 et B représente un groupe phényle substitué par un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs, ce groupe alkyle ou alcoxy contient de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier 1 ou 2 atomes de
15 carbone ; R_1 , R_3 ou B représente alors plus particulièrement un groupe tolyle ou anisyle. Lorsque l'un de ces symboles représente un groupe phényle substitué par de l'halogène, il s'agit d'atomes de fluor, de chlore ou de brome, de préférence du fluor ou du chlore.

Lorsque l'un des substituants R_4 et R_5 représente un groupe alcényle ou alcynyle inférieurs, celui-ci contient de préférence de 3 à 6 atomes de carbone, en particulier de 3 à 5 atomes de carbone. Lorsque R_4 ou R_5 représente un groupe hydroxyalkyle inférieur, celui-ci contient de préférence
20 de 2 à 4 atomes de carbone. Lorsque R_4 ou R_5 représente un groupe alcoxy (inférieur) alkyle inférieur, la partie alcoxy contient de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier 1 ou 2 atomes de carbone, et la partie alkylène contient de préférence de 2 à 4 atomes de carbone. Lorsque R_4 ou R_5
25 représente un groupe dialkyl (inférieur) aminoalkyle inférieur, les groupes alkyle sont de préférence identiques et contiennent de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier 1 ou 2 atomes de carbone, et la partie alkylène contient de préférence de 2 à 4 atomes de carbone.

Lorsque R_4 représente un groupe dialkyl (inférieur) amino, les groupes alkyle sont de préférence identiques et con-

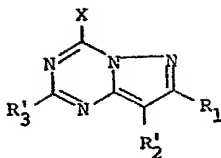
tiennent de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier 1 ou 2 atomes de carbone; le groupe dialkyl (inférieur) amino préféré est le groupe diméthylamino. Lorsque R_4 représente un groupe benzyle substitué, celui-ci est de préférence monosubstitué. Lorsque R_4 représente un groupe benzyle substitué par un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs, ce groupe alkyle ou alcoxy contient de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier 1 ou 2 atomes de carbone, et représente plus particulièrement le groupe méthyle ou méthoxy. Lorsque R_4 représente un groupe benzyle substitué par de l'halogène, il s'agit d'atomes de fluor, de chlore ou de brome, de préférence du fluor ou du chlore.

Lorsque R_4 et R_5 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un groupe N_4 -alkyl (inférieur) - (1-pipérazinyle), la partie alkylène contient de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier 1 ou 2 atomes de carbone; le groupe N_4 -alkyl (inférieur) - 1-pipérazinyle préféré est le groupe N_4 -méthyl- 1-pipérazinyle. Lorsque R_4 et R_5 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un groupe N_4 -hydroxyalkyl (inférieur) - 1-pipérazinyle, la partie hydroxyalkylène contient de préférence de 2 à 4 atomes de carbone, en particulier 2 atomes de carbone.

Le symbole A représente de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement monosubstitué par un atome d'halogène. Ce dernier peut être un atome de fluor, de chlore ou de brome; il s'agit de préférence du chlore. Comme restés A préférés, on peut citer tout particulièrement l'hydrogène et les groupes méthyle, éthyle, chlorométhyle et tert.-butyle.

Pour préparer les composés de formule I conformément au procédé de l'invention
a) on fait réagir des composés de formule II

(formule II voir page suivante)



(II)

dans laquelle

R_1 a la signification déjà donnée,

R_2 représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, le groupe nitro ou un groupe alkyle inférieur,

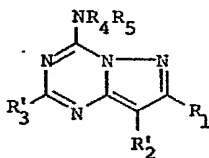
R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs, et

X représente le reste acide d'un ester réactif, avec des composés de formule III



(III)

dans laquelle R_4 et R_5 ont les significations déjà données, ce qui donne les composés de formule Ia



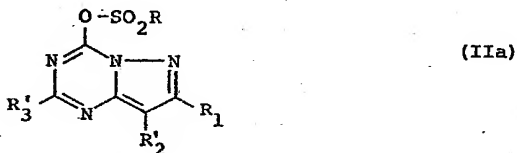
(Ia)

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont les significations déjà données.

Il s'agit d'une réaction de substitution nucléophile en position 4 du cycle de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; elle peut être effectuée selon les méthodes connues. Dans la définition de X, il faut entendre par ester aussi bien des dérivés d'alcools, y compris de thiols, que des composés

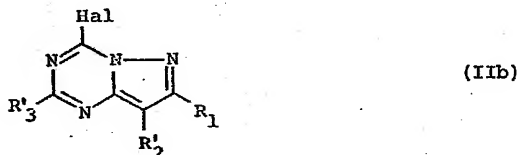
obtenus par remplacement de l'hydrogène réactif d'un acide par un groupe alkyle au sens large du terme [voir à ce sujet Klage, Lehrbuch der organischen Chemie, volume 1, p.230(1959)].

Comme composés de formule II appropriés, on peut
5 citer par exemple les composés de formule IIa

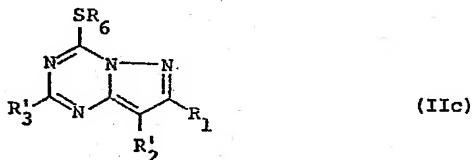


dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont les significations déjà données et R représente un groupe alkyle inférieur, en particulier le
15 groupe méthyle, ou un groupe phényle éventuellement substitué, en particulier le groupe p-tolyle.

Les composés de formule II préférés sont les composés répondant à la formule IIb



dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont les significations déjà données et Hal représente un atome de chlore ou de brome, de préférence
25 un atome de chlore, ainsi que les composés répondant à la formule IIc



dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont les significations déjà données et R₆ représente un groupe alkyle inférieur, un groupe cyclo-
35 alkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone, ou un groupe

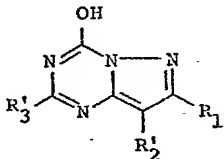
benzyle éventuellement substitué dans le noyau benzénique par de l'halogène ou des groupes hydroxy ou alkyle ou alcoxy inférieurs.

- 5 Parmi les composés de formule IIc, ceux où R_6 représente un groupe alkyle inférieur, de préférence le groupe méthyle, sont particulièrement appropriés.

Lorsqu'on met en jeu des composés de formule IIb, par exemple des composés de formule IIb dans laquelle Hal représente le chlore, on effectue la réaction dans un solvant
10 organique inerte, comme par exemple un hydrocarbure aliphatique chloré tel que le chloroforme. On opère de préférence à la température ambiante. La durée de la réaction est comprise entre 10 minutes et quelques heures.

- 15 Les composés de formule IIb dans laquelle Hal représente le chlore sont instables. On les prépare de préférence in situ, à partir des composés de formule VI

20
7



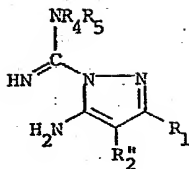
(VI)

- 25 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations déjà données, par exemple en traitant ces derniers par l'oxychlorure de phosphore.

Lorsqu'on met en jeu des composés de formule IIc, on effectue avantageusement la réaction dans un solvant organique inerte, comme par exemple un alcanol inférieur tel que le méthanol, mais on peut aussi opérer sans solvant. La température de la réaction est comprise entre 20 et 200°; en absence
30 de solvant, on peut opérer à une température supérieure à 200°. La durée de la réaction dépend de la température.
b) On cyclise des composés de formule IV

35

(formule IV voir page suivante)



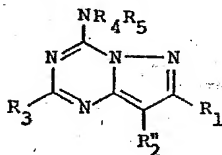
(IV)

dans laquelle R_1 , R_4 et R_5 ont les significations déjà
données et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe
alkyle inférieur, par réaction avec des dérivés réactifs
d'acides de formule V



(V)

dans laquelle R_3 a la signification déjà donnée, ce qui
donne les composés de formule Ib

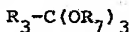


(Ib)

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont les significations
déjà données.

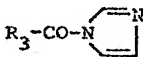
On effectue la cyclisation selon les méthodes connues
pour la préparation des triazines.

Comme dérivés réactifs d'acides de formule V appro-
priés, on peut citer par exemple les orthoesters de formule VII



(VII)

dans laquelle R_3 a la signification déjà donnée et R_7 représente
un groupe alkyle inférieur, ou les composés de formule VIII



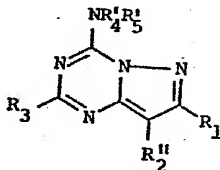
(VIII)

- dans laquelle R_3 a la signification déjà donnée. Le phosgène et ses dérivés tels que les chloroformiates, le N,N'-carbonyldiimidazole etc., conviennent également lorsqu'on désire préparer des composés de formule Ib dans laquelle R_3 représente le groupe hydroxy. Lorsqu'on désire préparer des composés de formule Ib dans laquelle R_4 et R_5 signifient tous deux l'hydrogène, on peut utiliser l'anhydride mixte des acides acétique et formique; on obtient alors des 4-pyrazolo[1,5-a]-s-triazines non substituées en position 2.
- On effectue avantageusement la réaction des composés de formule IV avec les composés de formule VII dans un solvant organique inerte, comme par exemple un éther cyclique ou à chaîne ouverte tel que le dioxanne, en chauffant le mélange réactionnel, de préférence à la température d'ébullition au reflux.
- On effectue de préférence la réaction des composés de formule IV avec les composés de formule VIII ou le N,N'-carbonyldiimidazole dans un solvant organique inerte, par exemple dans un éther cyclique ou à chaîne ouverte tel que le dioxanne, et en chauffant le mélange réactionnel. On prépare avantageusement les composés de formule VIII in situ, par réaction du N,N'-carbonyldiimidazole avec un acide de formule V.
- Comme chloroformiates appropriés pour la préparation des composés de formule Ib dans laquelle R_3 représente le groupe hydroxy, on peut citer en particulier des chloroformiates d'alkyle inférieurs, plus particulièrement le chloroformiate de méthyle ou le chloroformiate d'éthyle. Pour cycliser les composés de formule IV au moyen de chloroformiates, on condense d'abord les composés de formule IV et les chloroformiates, puis on effectue la cyclisation proprement dite.
- On effectue de préférence la condensation dans un solvant organique inerte, comme par exemple un éther à chaîne ouverte ou cyclique tel que le tétrahydrofuranne, en chauffant le mélange réactionnel. On opère avantageusement en présence d'un agent de condensation basique, tel que la triéthylamine.
- On effectue la cyclisation du produit de la condensa-

tion à température élevée. On opère avantageusement dans un solvant à haut point d'ébullition; la tétraline, par exemple, est particulièrement appropriée.

Lorsqu'on effectue la cyclisation des composés de formule IV où R_4 et R_5 signifient tous deux l'hydrogène, avec l'anhydride mixte des acides acétique et formique, l'utilisation d'un excès de cet anhydride conduit à des composés dont le groupe amino en position 4 est substitué par un groupe formyle, et doit par conséquent être évitée.

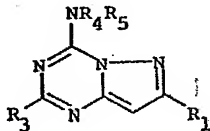
Le procédé de préparation des composés de formule Ib par cyclisation des composés de formule IV avec les composés de formule V, convient particulièrement pour la préparation des composés de formule Ie



(Ie)

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations déjà données, R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ou benzyle, et R_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

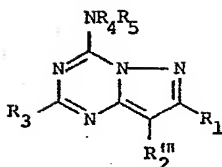
c) On introduit le groupe R_2' dans les composés de formule Id



(Id)

dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 et R_5 ont les significations déjà données, ce qui donne les composés de formule Ic

(formule Ic voir page suivante)



(Ic)

5

10 dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 et R_5 ont les significations déjà
données et R_2'' représente le chlore ou le brome, ou un
groupe formyle, acétyl, dialkyl(inférieur)aminométhyle ou
nitro.

L'introduction du groupe R_2'' dans les composés de
formule Id peut être effectuée selon les méthodes connues. Pour
15 introduire un atome de chlore ou de brome, un groupe nitro ou
un groupe dialkyl(inférieur)amino, on opère respectivement
par halogénéation, nitration ou aminométhylation des composés
de formule Id; pour introduire un groupe formyle ou acétyl,
on effectue une réaction de Vilsmeier.

20 On effectue l'halogénéation des composés de formule
Id en traitant ces derniers par un agent d'halogénéation appro-
prié dans un solvant organique inerte. Comme agent d'halogé-
nation approprié, on peut citer par exemple le chlorure de
sulfuryl, le N-chlorosuccinimide, le brome ou le bromure de
25 sulfuryl. Le choix du solvant dépend de la solubilité du
composé de formule Id dans ce solvant et de l'agent d'halogé-
nation utilisé. Un mélange d'acide acétique glacial et de
tétrachlorure de carbone convient par exemple très bien lorsqu'
on utilise le chlorure de sulfuryl, et l'acide acétique glacial
30 convient par exemple fort bien lorsqu'on utilise le brome.
On effectue avantageusement la chloruration au moyen du chlorure
de sulfuryl, à température élevée, de préférence à l'ébulli-
tion du mélange réactionnel. On effectue avantageusement la
bromuration au moyen du brome, à la température ambiante; la
35 durée de la réaction dépend de la température à laquelle on
opère.

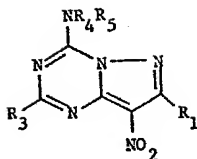
- On peut effectuer la nitration des composés de formule Id dans un solvant tel que l'acide acétique glacial, par addition d'acide nitrique fumant, mais on peut aussi opérer sans solvant, en dissolvant le composé de formule Id dans un excès d'acide nitrique. On effectue la réaction de préférence à la température ambiante.

- Pour introduire un groupe formyle ou acétyle dans les composés de formule Id par réaction de Vilsmeier, on fait réagir ces composés avec un formamide, comme par exemple un dialkyl (inférieur) formamide tel que le diméthylformamide, ou avec un acétamide, comme par exemple un dialkyl (inférieur) acétamide tel que le diméthylacétamide, en présence d'oxychlorure de phosphore. On utilise avantageusement le diméthylformamide ou le diméthylacétamide en excès, en absence de tout autre solvant. On opère à température élevée, par exemple à une température comprise entre 60 et 90°. La durée de la réaction est comprise entre une et quelques heures.

- Pour introduire un groupe aminométhyle dans les composés de formule Id, on opère avantageusement sous les conditions d'une réaction de Mannich. On chauffe par exemple un mélange du composé de formule Id, de formaldéhyde ou d'un composé susceptible de libérer du formaldéhyde tel que le para-formaldéhyde, et de la dialkyl (inférieur) amine appropriée, dans un solvant organique inerte, comme par exemple un alcool tel que l'éthanol ou l'isopropanol, ou un éther tel que le dioxanne, en présence d'un acide, par exemple d'un équivalent d'acide chlorhydrique. On opère avantageusement sous agitation et/ou au reflux du mélange réactionnel. Il convient de mettre en jeu la dialkyl (inférieur) amine sous forme d'un sel d'addition d'acide, par exemple sous forme de chlorhydrate.
- d) On réduit les composés de formule Ic"

(formule Ic" voir page suivante)

5

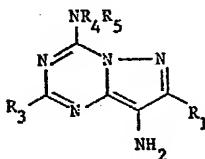


(Ic'')

10

dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 et R_5 ont les significations déjà données, ce qui donne les composés de formule Ic'

15



(Ic')

20

dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 et R_5 ont les significations déjà données.

25

On effectue la réduction selon les méthodes habituellement utilisées pour réduire des composés aromatiques nitrés, par exemple par hydrogénation catalytique ou au moyen d'un métal et d'un acide, ou encore au moyen d'un sulfure de métal alcalin ou du sulfure d'ammonium.

30

Comme catalyseur approprié pour l'hydrogénation catalytique des composés de formule Ic'', on peut citer le palladium, le nickel de Raney, le platine, etc.... Lorsqu'on utilise le palladium, on opère avantageusement sous pression normale et à la température ambiante. On effectue l'hydrogénation dans un solvant organique inerte, par exemple dans un alcool inférieur tel que le méthanol ou l'éthanol.

35

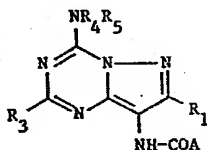
On effectue la réduction au moyen d'un métal et d'un acide, selon les méthodes connues. Comme métal approprié, on peut citer par exemple le fer, le zinc ou l'étain, et comme acide, l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique. On opère

de préférence à température élevée.

On effectue la réduction au moyen d'un sulfure de métal alcalin ou du sulfure d'ammonium, dans un solvant approprié, comme par exemple un alcool ou l'eau. On opère
5 avantageusement à température élevée, par exemple au reflux du mélange réactionnel.

Lorsque R_4 et/ou R_5 représentent des groupes alcényle ou alcyneyle, les liaisons multiples ne sont pas affectées par la réduction pour autant qu'on effectue celle-ci au moyen
10 d'un métal et d'un acide ou à l'aide d'un sulfure de métal alcalin ou du sulfure d'ammonium. Si on effectue la réduction par hydrogénation catalytique, il convient d'opérer sous des conditions ménagées. Lorsque R_4 et/ou R_5 représentent des
15 groupes alcényle, par exemple, les doubles liaisons ne sont pas affectées si on utilise des catalyseurs de Lindlar.

e) On acyle des composés de formule I'c, ce qui donne les composés de formule Ic''



(Ic'')

25 dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 et A ont les significations déjà données.

Les composés de formule Ic' dans laquelle R_4 et R_5 ne signifient pas tous deux l'hydrogène peuvent être acylés selon les méthodes habituelles. Pour préparer les composés
30 de formule Ic'' dans laquelle A signifie l'hydrogène, on utilise par exemple comme agent d'acylation l'acide formique ou l'anhydride mixte des acides formique et acétique, et pour préparer les autres composés de formule Ic'', on utilise comme
35 agents d'acylation les halogénures d'acides carboxyliques correspondants, en particulier les chlorures ou les bromures, ou bien les anhydrides d'acides carboxyliques correspondants.

Lorsqu'on effectue l'acylation avec l'anhydride mixte des acides formique et acétique, on opère dans un solvant organique inerte ou dans un excès d'anhydride, de préférence à la température ambiante.

- 5 Lorsqu'on prépare des composés de formule Ic'' où A ne signifie pas l'hydrogène, on opère dans un solvant organique inerte, comme par exemple un éther cyclique ou à chaîne ouverte tel que le dioxanne. On effectue l'acylation à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du mélange réactionnel. La réaction dure environ 2 à 15 heures.

- 10 Pour préparer les composés de formule Ic'' dans laquelle R₄ et R₅ signifient tous deux l'hydrogène, on acyle au moyen d'acide formique, d'acide acétique ou d'acide propionique, les composés de formule Ic' correspondants préparés in situ à partir des composés de formule Ic'' correspondants, par réduction au moyen d'un métal et d'un acide, comme décrit sous d).

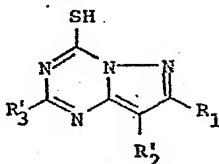
- 20 Les composés de formule I ainsi obtenus peuvent ensuite être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles. On peut, si on le désire, transformer les bases-libres en leurs sels d'addition d'acides; à partir des sels, on peut libérer les composés de formule I selon les méthodes connues.

- 25 Parmiles produits de départ de formule II, les composés de formule IIc et leurs sels d'addition d'acides sont nouveaux et font également partie de la présente invention, de même que leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

- 30 Lorsque R₆ dans les composés de formule IIc représente un groupe alkyle inférieur, celui-ci contient de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier 1 ou 2 atomes de carbone. Lorsque R₆ représente un groupe benzyle substitué, celui-ci est de préférence monosubstitué. Lorsque R₆ représente un groupe benzyle substitué dans le noyau benzénique par un
- 35 groupe alkyle ou alcoxy inférieurs, ce groupe alkyle ou alcoxy contient de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, en particu-

lier 1 ou 2 atomes de carbone. Lorsque R_6 représente un groupe benzyle substitué dans le noyau benzénique par de l'halogène, il s'agit du fluor, du chlore ou du brome, de préférence du fluor ou du chlore.

- 5 Pour préparer les composés de formule IIc, on alkyle des composés de formule IX



(IX)

dans laquelle R_1 , R'_2 et R'_3 ont les significations déjà données.

- 15 L'alkylation peut être effectuée selon les méthodes habituelles. On opère par exemple dans un solvant approprié, comme par exemple un alcool inférieur tel que le méthanol, et en présence d'un agent accepteur d'acides, comme par exemple le méthylate de sodium. Comme agent d'alkylation, on utilise
20 par exemple un halogénure d'alkyle inférieur tel qu'un iodure d'alkyle inférieur, ou un sulfate d'alkyle inférieur. La température peut varier entre la température ambiante et la température d'ébullition du mélange réactionnel et dépend de l'agent d'alkylation utilisé.

- 25 Les composés de formule IIc dans laquelle R'_2 représente un atome de chlore ou de brome peuvent aussi être obtenus par chloruration ou bromuration des composés de formule IIc dans laquelle R'_2 représente un atome d'hydrogène. On opère comme décrit pour la préparation des composés de formule Ic
30 dans laquelle R''_2 représente le chlore ou le brome.

- Les composés de formule IIc ainsi obtenus peuvent ensuite être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles. On peut, si on le désire, transformer les bases libres en leurs sels d'addition d'acides; à partir des sels, on peut libérer
35 les composés de formule IIc selon les méthodes connues.

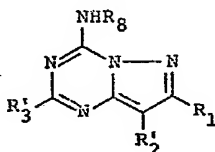
Les produits de départ de formule IX sont des

composés nouveaux. Les composés de formule IX et leur procédé de préparation font partie de la présente invention. Pour préparer les composés de formule IX, on traite les composés de formule VI par un agent de sulfuration tel que le pentasulfure de phosphore. On opère dans un solvant approprié tel que la pyridine, le dioxanne ou le xylène, avantageusement à température élevée.

Les composés de formule VI et leurs sels d'addition d'acides sont également nouveaux. Ils font aussi partie de la présente invention, de même que leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

Pour préparer les composés de formule VI, on hydrolyse des composés de formule X

15



(X)

20

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations déjà données et R_8 représente l'hydrogène et peut également représenter le groupe formyle lorsque R_3 signifie l'hydrogène.

On peut effectuer l'hydrolyse selon les méthodes habituelles, par exemple par chauffage des composés de formule X en présence de bases aqueuses, comme par exemple une solution méthanolique aqueuse d'hydroxyde de sodium, ou en présence d'acides, comme par exemple l'acide sulfurique ou l'acide formique dilués. Lorsque R_3 dans les composés de formule X représente l'hydrogène, on effectue de préférence l'hydrolyse avec des acides, étant donné que l'emploi de bases aqueuses peut provoquer l'ouverture du cycle pyrazolo-triazinique de ces composés.

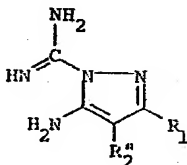
Les composés de formule VI dans laquelle R_2 représente un atome de chlore ou de brome ou un groupe nitro, peuvent aussi être obtenus par chloruration, bromuration ou nitration

des composés de formule VI dans laquelle R_2' représente un atome d'hydrogène. On opère comme décrit pour la préparation des composés de formule Ic dans laquelle R_2'' représente le chlore ou le brome ou un groupe nitro.

5 Les composés de formule VI ainsi obtenus peuvent ensuite être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles. On peut, si on le désire, transformer les bases libres en leurs sels d'additions d'acides; à partir des sels, on peut libérer les composés de formule VI selon les méthodes connues.

10 Les produits de départ de formule X dans laquelle R_8 représente l'hydrogène tombent sous la portée de la formule I. Pour préparer les composés de formule X dans laquelle R_8 représente le groupe formyle et R_2' signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, on cyclise des composés de formule XI

15



(XI)

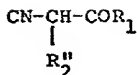
20

dans laquelle R_1 et R_2'' ont les significations déjà données, au moyen d'un excès d'anhydride mixte des acides acétique et formique. On prépare les composés de formule X dans laquelle R_2' représente un atome de chlore ou de brome ou un groupe nitro, par chloruration, bromuration ou nitration des composés correspondants où R_2' représente l'hydrogène; on opère comme décrit pour la préparation des composés de formule Ic où R_2'' représente un atome de chlore ou de brome ou le groupe nitro.

30 Les produits de départ de formule IV peuvent être préparés par réaction d'un sel double d'une aminoguanidine, par exemple du dichlorhydrate, avec un sel de métal alcalin, comme par exemple le sel de sodium, d'un composé de formule XII

35

(formule XII voir page suivante)



(XII)

5

10 dans laquelle R_1 et R_2'' ont les significations déjà données.
On opère dans l'eau ou dans un alcool inférieur.

Lorsque la préparation des produits de départ n'est pas décrite, ceux-ci sont connus ou peuvent être préparés par des méthodes connues, à partir de composés connus.

15 Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures y sont toutes indiquées en degrés centigrades.

Exemple 1

2,7-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

20 On fait bouillir au reflux pendant 1 heure et demie un mélange de 35 g de 4-hydroxy-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, 550 ml d'oxychlorure de phosphore et 8,6 ml de pyridine. On évapore le mélange réactionnel sous pression réduite, on dissout le résidu d'évaporation dans du chloro-

25 forme, on extrait la solution avec de l'eau glacée, puis avec une solution glacée saturée de bicarbonate de sodium, on sèche l'extrait sur sulfate de magnésium et on le concentre sous pression réduite jusqu'à un volume d'environ 750 ml. On refroidit au bain de glace carbonique la solution ainsi obtenue de 4-chloro-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, on y

30 ajoute 33 g de méthylamine et on laisse reposer à la température ambiante pendant 3 heures. On extrait la solution chloroformique avec une solution glacée d'hydroxyde de sodium 2N, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous pression réduite. On recristallise le produit de la réaction dans du

35 benzène; le composé du titre ainsi obtenu fond à 178°. Le chlorhydrate fond à 280° (avec décomposition), après recristal-

lisation dans l'alcool.

Pour préparer la 4-hydroxy-2,7-diméthyl-pyrazolo [1,5-a]-s-triazine, utilisée comme produit de départ, on hydrolyse avec de l'hydroxyde de sodium, en solution aqueuse méthanolique et à la température d'ébullition du mélange réactionnel, la 4-amino-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine préparée comme décrit à l'exemple 9. La 4-hydroxy-2,7-diméthyl-pyrazolo [1,5-a]-s-triazine ainsi obtenue fond à 260°.

Exemple 2

10 2,7-diméthyl-4-(2-pyridylamino)-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

On chauffe à 200°, pendant 1 heure et demie, 4,8 g de 2,7-diméthyl-4-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, préparée comme décrit à l'exemple 27, et 3 g de 2-aminopyridine. On chromatographie le mélange réactionnel sur 500 g de gel de silice, en utilisant comme éluant un mélange^{de} chloroforme et d'éthanol dans le rapport 49:1. Le composé du titre ainsi obtenu fond à 128° après recristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole.

Exemple 3

20 4-diallylamino-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

On chauffe à l'ébullition au reflux, pendant 20 heures, 7,4 g de 2,7-diméthyl-4-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine dans 40 g de diallylamine. La température du bain est de 125°. Le chlorhydrate du composé du titre ainsi obtenu, 25 fond à 151°.

Exemple 4

2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine-4-yl-hydrazine

On dissout dans 76 ml de méthanol 7,6 g de 2-méthyl-4-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine préparée comme décrit à l'exemple 28. On ajoute à la solution ainsi obtenue 4,2 ml d'hydrate d'hydrazine et on laisse reposer le mélange réactionnel à la température ambiante. Après 3 heures, on essore le produit qui a précipité et on le recristallise dans du méthanol. Le composé du titre ainsi obtenu fond à 210° (avec décomposition).

35

Exemple 5

2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine-4-yl-hydrazine

On fait réagir à la température ambiante, pendant 2 heures, la 2,7-diméthyl-4-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, préparée comme décrit à l'exemple 27, avec de l'hydrate d'hydrazine dans du méthanol. On recristallise le produit de
5 la réaction dans du chlorure de méthylène. Le composé du titre ainsi obtenu fond à 161°.

Exemple 6

4-amino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

On chauffe pendant 7 heures dans un autoclave, à
10 une température de 120°, la 2-méthyl-4-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine avec un excès d'une solution méthanolique saturée d'ammoniac. On évapore la solution sous pression réduite et on fait cristalliser le résidu dans du méthanol. Le composé du titre ainsi obtenu fond à 216°.

Exemple 7

En procédant comme décrit aux exemples 1 ou 2, mais en utilisant la 4-hydroxy-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine et les amines de formule III appropriées, on peut
15 préparer les composés suivants :

20 - la 2,7-diméthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=114°,
- la 2-[4-(2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine-4-yl)-1-pipérazinyl]-éthanol; F=134°,
- la 1-[4-(2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine-4-yl)-1-pipérazinyl]-2-propanol; F=127°,
25 - la 4-amino-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=172°,
- la 4-diméthylamino-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=136°, et
- la 4-benzylamino-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
30 le chlorhydrate fond à 192° (avec décomposition).

Exemple 8

En procédant comme décrit à l'exemple 1 ou 2, à partir des composés de formule VI indiqués entre parenthèses et en utilisant les amines de formule III appropriées, on
35 obtient les composés de formule I suivants :

a) (4-hydroxy-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)

- la 7-méthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=87°,
- la 4-(2-hydroxyéthylamino)-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=167°,
- 5 - la 4-amino-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=188°, et
- la 4-diallylamino-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; le chlorhydrate fond à 148°,
- la 7-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=188°.
- 10 b) (4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- le 2-[4-(2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine-4-yl)-1-pipérazinyl]-éthanol; F=146°,
- la 2-méthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=81°,
- 15 - la 2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=173°,
- la 4-éthylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=98°,
- la 4-isopropylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=61°,
- 20 - la 4-diméthylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=91°,
- la 2-méthyl-4-pipéridinoamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; le chlorhydrate fond à 230°,
- la 4-(2-diméthylamino-éthylamino)-2-méthyl-pyrazolo [1,5-a]-s-triazine, sous forme d'une huile,
- 25 - la 4-butylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=59°; le chlorhydrate fond à 205°,
- la 2-méthyl-4-propylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=91°,
- 30 - la 4-amino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=216°, et
- la 4-diallylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; le chlorhydrate fond à 152°.
- c) (4-hydroxy-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- la 4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=146°,
- 35 - la 4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=69°,

- le 2-[4-(pyrazolo[1,5-a]-s-triazine-4-yl)-1-pipérazinyl] éthanol; le chlorhydrate fond à 234°, et
- la 4-amino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=211°.
- d) (4-hydroxy-2,8-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
 - 5 - la 2,8-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=179°,
 - la 4-butylamino-2,8-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=71°,
 - la 2,8-diméthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=124°, et
 - 10 - la 4-amino-2,8-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=193°.
- e) (2-éthyl-4-hydroxy-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
 - la 2-éthyl-7-méthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=95°,
 - 15 - la 2-éthyl-7-méthyl-4-(2-pyridylamino)pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=106°,
 - la 2-éthyl-4-éthylamino-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=81°,
 - 20 - la 2-éthyl-7-méthyl-4-pipéridino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; le chlorhydrate fond à 165°, et
 - la 2-éthyl-4-amino-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=140°.
- f) (7-éthyl-4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
 - 25 - la 7-éthyl-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=92°, et
 - la 7-éthyl-4-amino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=138°.
- g) (4-hydroxy-7,8-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
 - 30 - la 7,8-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=150°, et
 - la 4-amino-7,8-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=255°.
- h) (4-hydroxy-7-méthyl-2-phényl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
 - 35 - la 4-amino-7-méthyl-2-phényl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=221°.

- i) (2-éthyl-4-hydroxy-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- la 2-éthyl-4-amino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=194^{\circ}$, et
- la 2-éthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
 $F=78^{\circ}$.
- 5 j) (4-hydroxy-2,7,8-triméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- la 4-amino-2,7,8-triméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
 $F=216^{\circ}$.
- k) (7-cyclohexyl-4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
10 - la 4-amino-7-cyclohexyl-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=192^{\circ}$.
- l) (2-cyclohexyl-4-hydroxy-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- la 4-amino-2-cyclohexyl-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=193^{\circ}$.
- 15 m) (8-bromo-4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- la 8-bromo-4-butylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=70^{\circ}$,
- la 8-bromo-2-méthyl-4-propylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=92^{\circ}$, et
20 - la 8-bromo-2-méthyl-4-(2-diméthylamino-éthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; le chlorhydrate fond à 225° .
- n) (8-bromo-4-hydroxy-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- la 8-bromo-2,7-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=177^{\circ}$.
- 25 o) (4-hydroxy-2-méthyl-8-nitro-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- la 4-butylamino-2-méthyl-8-nitro-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=126^{\circ}$,
- la 2-méthyl-8-nitro-4-propylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=118^{\circ}$, et
30 - la 2-méthyl-4-méthylamino-8-nitro-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=272^{\circ}$.
- p) (8-chloro-4-hydroxy-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- la 8-chloro-4-(2-hydroxyéthylamino)-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=165^{\circ}$, et
35 - la 8-chloro-7-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, $F=217^{\circ}$.

- g) (8-chloro-4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- la 8-chloro-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=170^{\circ}$,
 - la 8-chloro-2-méthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)pyrazolo-
5 [1,5-a]-s-triazine; le chlorhydrate fond à 320° ,
 - la 4-éthylamino-8-chloro-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=102^{\circ}$,
 - la 8-chloro-4-isopropylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=66^{\circ}$,
 - 10 - la 8-chloro-4-diméthylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=132^{\circ}$,
 - la 4-amino-8-chloro-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=230^{\circ}$,
 - la 8-chloro-4-cyclopropylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
 - 15 - la 8-chloro-4-cyclopropylméthylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
 - la 8-chloro-4-cyclohexylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
 - 20 - la 8-chloro-4-cyclohexylméthylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
 - la 4-tert.-butylamino-8-chloro-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=92^{\circ}$,
 - la 4-allylamino-8-chloro-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
 - 25 - la 8-chloro-2-méthyl-4-propargylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
 - la 8-chloro-4-(2-méthoxy-éthylamino)-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; $F=94^{\circ}$,
 - 30 - la 8-chloro-2-méthyl-4-(2-pyrimidylamino)pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
 - la 8-chloro-4-(3,4-diméthoxybenzylamino)-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
 - la 8-chloro-4-p-chlorobenzylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, et
 - 35

- la 8-chloro-2-méthyl-4-propylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=102°.
- r) (4 -hydroxy-2-méthyl-7-phényl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- la 4-amino-2-méthyl-7-phényl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=258°.
- 5 s) (8-chloro-4-hydroxy-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- la 8-chloro-2,7-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=204°.
- t) (2-éthyl-8-chloro-4-hydroxy-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- 10 - la 2-éthyl-8-chloro-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=106°.
- u) (8-éthyl-4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- la 8-éthyl-4-amino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=139°, et
- 15 - la 8-éthyl-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=130°.
- v) (7-éthyl-8-chloro-4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- la 7-éthyl-8-chloro-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine.
- 20 w) (8-chloro-4-hydroxy-2-propyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- la 8-chloro-4-méthylamino-2-propyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine.
- x) (8-chloro-7-cyclohexyl-4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- 25 - la 8-chloro-7-cyclohexyl-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine.
- y) (8-chloro-4-hydroxy-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine)
- la 8-chloro-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=184°.

30

Exemple 94-amino-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

35

A une solution de 150 g de 5-amino-3-méthyl-pyrazole-1-carboxamidine dans 750 ml de dioxanne, on ajoute 350 g d'orthoformiate de triéthyle et on chauffe à ébullition au reflux, pendant 4 heures. On évapore le mélange réactionnel sous pression réduite et on fait cristalliser le résidu dans du

chlorure de méthylène. Le composé du titre ainsi obtenu fond à 172°.

Pour préparer la 5-amino-3-méthyl-pyrazole-1-carboxamidine, utilisée comme produit de départ, on peut procéder
5 comme décrit ci-après :

On fait bouillir brièvement le 5-méthylisoxazole avec un équivalent de méthylate de sodium dans du méthanol, ce qui donne le sel sodique de la cyano-acétone. On fait ensuite réagir la solution ainsi obtenue, à la température
10 ambiante, avec du dichlorhydrate d'aminoguanidine dans du méthanol bouillant ou avec une solution aqueuse de dichlorhydrate d'aminoguanidine. On obtient ainsi la 5-amino-3-méthyl-pyrazole-1-carboxamidine fondant à 125°; le chlorhydrate fond à 164°.

15

Exemple 10

4-amino-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

On chauffe à ébullition au reflux, pendant 2 heures, un mélange de 11 g de 5-amino-3-méthyl-pyrazole-1-carboxamidine, 100 ml de dioxanne et 46 g d'orthoformiate de triéthyle,
20 puis on évapore le mélange réactionnel sous pression réduite. On recristallise le composé du titre ainsi obtenu, dans un mélange d'alcool, de chlorure de méthylène et d'éther; il fond à 188°.

Exemple 11

25 4-amino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

On refroidit au bain de glace une solution de 31,5 g de N,N'-carbonyldiimidazole dans 240 ml de dioxanne, puis on y ajoute rapidement goutte à goutte, sous agitation, une solution de 8 ml d'acide formique dans 160 ml de dioxanne.
30 Après 20 minutes, on ajoute au mélange ainsi obtenu 20 g de 5-amino-pyrazole-1-carboxamidine et, tout en agitant, on porte petit à petit la température du bain à 110°. On agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à cette température, on l'évapore sous pression réduite et on fait cristalliser le
35 résidu d'évaporation dans de l'alcool. Le composé du titre ainsi obtenu fond à 211°.

Exemple 12

En procédant comme décrit à l'exemple 9 ou 10, mais en faisant réagir les composés de formule IV indiqués entre parenthèses avec l'ortho-ester approprié de formule VII, on obtient les composés de formule I suivants :

a) (5-amino-3-méthyl-pyrazole-1-carboxamidine)

- la 2-éthyl-4-amino-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;

F=140°, et

- la 4-amino-7-méthyl-2-phényl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;

F=221°.

b) (5-amino-pyrazole -1-carboxamidine, obtenue à partir de l'isoxazole)

- la 2-éthyl-4-amino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;

F=194°, et

- la 4-amino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=216°.

c) (3-éthyl-5-amino-pyrazole -1-carboxamidine)

- la 7-éthyl-4-amino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,

F=138°.

Pour préparer la 3-éthyl-5-amino-pyrazole-1-carboxamidine, utilisée comme produit de départ, on fait réagir à la température ambiante le 3-oxovaléronitrile avec le chlorhydrate d'aminoguanidine en solution méthanolique aqueuse.

d) (5-amino-3,4-diméthyl-pyrazole-1-carboxamidine)

- la 4-amino-2,7,8-triméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;

F=216°.

Pour préparer la 5-amino-3,4-diméthyl-pyrazole-1-carboxamidine, utilisée comme produit de départ, on fait réagir le 2-méthyl-3-oxobutyronitrile avec le chlorhydrate d'aminoguanidine, en procédant comme décrit sous c).

e) (5-amino-3-cyclohexyl-pyrazole-1-carboxamidine)

- la 4-amino-7-cyclohexyl-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=192°.

Pour préparer la 5-amino-3-cyclohexyl-pyrazole-1-carboxamidine, on condense le cyclohexane-carboxylate de méthyle avec de l'acétonitrile dans de l'ammoniac liquide, en présence d'amidure de sodium, ce qui donne une solution aqueuse

du sel sodique du 3-cyclohexyl-3-oxopropionitrile qu'on fait ensuite réagir à la température ambiante avec de l'aminoguanidine, dans une solution aqueuse légèrement acidifiée à l'acide chlorhydrique. La 3-cyclohexyl-pyrazole-1-carboxamidine
5 ainsi obtenue fond à 125°.

f) (5-amino-4-méthyl-pyrazole-1-carboxamidine)

- la 4-amino-2,8-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
F=193°.

Pour préparer la 5-amino-4-méthyl-pyrazole-1-carboxamidine, on condense le formiate d'éthyle avec du propionitrile dans de l'ammoniac liquide, en présence d'amidure de sodium, et on fait réagir avec de l'aminoguanidine le sel sodique du 2-cyano-propionaldéhyde ainsi obtenu, à la température ambiante ^{et} dans une solution aqueuse légèrement acidifiée
15 à l'acide chlorhydrique. On obtient la 5-amino-4-méthyl-pyrazole-1-carboxamidine à l'état brut; on peut l'utiliser sans autre purification pour la réaction suivante.

Exemple 13

En procédant comme décrit à l'exemple 11, mais
20 en faisant réagir les composés appropriés de formule VIII, préparés in situ, avec les composés de formule IV indiqués entre parenthèses, on obtient les composés de formule I suivants :

a) (5-amino-3,4-diméthyl-pyrazole-1-carboxamidine)

- 25 - la 4-amino-7,8-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
F=255°.

b) (5-amino-3-méthyl-pyrazole-1-carboxamidine)

- la 4-amino-2-cyclohexyl-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=193°.

30

Exemple 14

En procédant comme décrit à l'exemple 9, 10 ou 11, mais en utilisant le dérivé pyrazolique de formule IV approprié, on peut obtenir les composés de formule I suivants :

- 35 - la 2,7-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
F=178°.

- la 2,7-diméthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=114°,
- le 2-[4-(2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine-4-yl)-1-pipérazinyl]éthanol; F=134°,
- 5 - le 1-[4-(2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine-4-yl)-1-pipérazinyl]-2-propanol; F=127°,
- la 4-benzylamino-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
le chlorhydrate fond à 192°,
- la 4-diméthylamino-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
10 F=136°,
- la 7-méthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=87°,
- la 4-(2-hydroxyéthylamino)-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=167°,
- 15 - la 4-diallylamino-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
le chlorhydrate fond à 148°,
- la 7-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
F=188°,
- le 2-[4-(2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine-4-yl)-1-pipérazinyl]éthanol; F=146°,
- 20 - la 2-méthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=81°,
- la 2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=173°.
- la 2-méthyl-4-pipéridinoamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
25 le chlorhydrate fond à 230°,
- la 4-(2-diméthylaminoéthylamino)-2-méthyl-pyrazolo [1,5-a]-s-triazine, sous forme d'une huile,
- la 4-butylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=59°,
le chlorhydrate fond à 205°,
- 30 - la 2-méthyl-4-propylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=91°,
- la 4-diallylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
le chlorhydrate fond à 152°,
- la 4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=146°,
- la 4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
35 F=69°,
- le 2-[4-(pyrazolo [1,5-a]-s-triazine-4-yl)-1-pipérazinyl]

- éthanol; le chlorhydrate fond à 234°,
- la 2,8-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
F=179°,
 - la 4-butylamino-2,8-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
5 F=71°,
 - la 2,8-diméthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)pyrazolo [1,5-a]-
s-triazine; F=124°,
 - la 2-éthyl-7-méthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)pyrazolo
[1,5-a]-s-triazine; F=95°,
 - 10 - la 2-éthyl-7-méthyl-4-(2-pyridylamino)pyrazolo[1,5-a]-s-
triazine; F=106°,
 - la 2-éthyl-4-éthylamino-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-tria-
zine; F = 81°,
 - la 2-éthyl-7-méthyl-4-pipéridino-pyrazolo[1,5-a]-s-
15 triazine; le chlorhydrate fond à 165°,
 - la 7-éthyl-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-
triazine; F=92°,
 - la 7,8-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
F=150°,
 - 20 - la 4-éthylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
F=98°,
 - la 4-isopropylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
F=61°,
 - la 2-éthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
25 F=78°,
 - la 4-diméthylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
F=91°,
 - la 2,7-diméthyl-4-(2-pyridylamino)pyrazolo[1,5-a]-s-
triazine; F=128°,
 - 30 - la 4-diallylamino-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
le chlorhydrate fond à 151°,
 - la 2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine-4-yl-hydrazine;
F=210°, et
 - la 2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine-4-yl-hydrazine;
35 F=161°.

Exemple 154-amino-2-hydroxy-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

On fait réagir à 60° la 5-amino-3-méthyl-pyrazole-1-carboxamidine avec une mole de chloroformiate d'éthyle, dans du tétrahydrofuranne et en présence d'une mole de triéthylamine, on dissout la N-éthoxycarbonyl-5-amino-3-méthyl-pyrazole-1-carboxamidine ainsi obtenue (F=126°) dans de la tétraline et on chauffe la solution pendant une heure à une température du bain de 220°, tout en distillant l'alcool qui se forme. Le composé du titre cristallise alors; il fond à 310°.

Selon une variante de ce procédé, on chauffe à ébullition, pendant 2 heures, 10 g de 5-amino-3-méthyl-pyrazole-1-carboxamidine avec 14 g de N,N'-carbonyldiimidazole dans 240 ml de dioxanne. Le composé du titre cristallise alors; il fond à 310°.

Exemple 164-amino-2-hydroxy-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

En procédant comme décrit à l'exemple 15, mais en utilisant la 5-amino-pyrazole-1-carboxamidine, on obtient le composé du titre; il fond à 334°.

Exemple 178-éthyl-4-amino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

On condense le butyronitrile avec du formiate d'éthyle dans de l'ammoniac liquide, en présence d'amidure de sodium, et on fait réagir avec de l'aminoguanidine le sel sodique du 2-cyanobutyraldéhyde ainsi obtenu, à la température ambiante et dans une solution aqueuse légèrement acidifiée à l'acide chlorhydrique. On obtient ainsi la 4-éthyl-5-amino-pyrazole-1-carboxamidine (F=69°). On cyclise le composé ainsi obtenu avec de l'orthoacétate de triéthyle dans du dioxanne, à la température d'ébullition du mélange réactionnel, ce qui donne la 8-éthyl-4-amino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine. Après cristallisation dans du méthanol, elle fond à 139°.

En procédant comme décrit ci-dessus, on peut prépa-

rer la 8-éthyl-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; elle fond à 130°.

Exemple 18

8-bromo-4-butylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

- 5 A une solution de 1,38 g de 4-butylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine dans 15 ml d'acide acétique glacial, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,1 g de brome dans 5 ml d'acide acétique glacial, puis on agite à la température ambiante, pendant 20 minutes. On évapore la solution sous
- 10 pression réduite, on extrait le résidu d'évaporation avec du chloroforme et une solution glacée d'hydroxyde de sodium 2N, on sèche la phase chloroformique sur sulfate de sodium et on l'évapore sous pression réduite. On fait cristalliser le résidu dans de l'éther de pétrole; le composé du titre ainsi obtenu
- 15 fond à 70°. Le chlorhydrate fond à 155°, après recristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther.

En procédant comme décrit ci-dessus, on peut préparer les composés suivants par bromuration des composés de formule Id correspondants :

- 20 - la 8-bromo-2-méthyl-4-propylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=92°, et
- la 8-bromo-2,7-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=117°, après recristallisation dans l'éther.

Exemple 19

- 25 8-bromo-4-(2-diméthylaminoéthylamino)-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

- On effectue la bromuration du composé de formule Id correspondant, comme décrit à l'exemple 18, dans de l'acide acétique glacial. On évapore la solution d'acide acétique
- 30 sous pression réduite et on recristallise dans un mélange de méthanol et d'éther le bromhydrate du composé du titre ainsi obtenu sous forme d'un précipité cristallin; il fond à 225°.

Exemple 20

- 35 4-butylamino-2-méthyl-8-nitro-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

On dissout 1 g de 4-butylamino-2-méthyl-pyrazolo

[1,5-a]-s-triazine dans 15 ml d'acide nitrique à 98% et on laisse reposer la solution pendant 2 heures à la température ambiante. Au moyen d'eau glacée, on dilue ensuite la solution jusqu'à 3 fois son volume, on l'alcalinise sous refroidissement à environ 0° en y ajoutant goutte à goutte une solution concentrée d'hydroxyde de sodium et on l'extrait avec du chloroforme. On sèche la phase chloroformique sur sulfate de sodium, on l'évapore sous pression réduite et on fait cristalliser le résidu d'évaporation dans de l'éther. Le composé du titre ainsi obtenu fond à 126°.

En procédant comme décrit ci-dessus, on peut préparer les composés suivants par nitration des composés de formule Id correspondants :

- la 2-méthyl-8-nitro-4-propylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=118°, et
- la 2-méthyl-4-méthylamino-8-nitro-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=272° après recristallisation dans un mélange de chloroforme et d'alcool.

Exemple 21

8-chloro-4-(2-hydroxyéthylamino)-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

A une solution de 5 g de 4-(2-hydroxyéthylamino)-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine dans 100 ml de chloroforme, on ajoute 3 ml d'acide acétique glacial et 6,9 g de N-chlorosuccinimide, et on agite à la température ambiante pendant 16 heures. On lave ensuite la solution chloroformique avec une solution glacée d'hydroxyde de sodium 2N, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous pression réduite. On fait cristalliser le composé du titre ainsi obtenu dans de l'alcool; il fond à 165°.

En procédant comme décrit ci-dessus, on peut préparer les composés suivants par chloruration des composés de formule Id correspondants :

- la 8-chloro-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=170° après recristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole,

- la 8-chloro-2,7-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=204°,
- la 8-chloro-2-méthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; le chlorhydrate fond à 320°,
- 5 - la 4-éthylamino-8-chloro-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=102° (température de réaction 70°; solvant : mélange de dioxanne et d'eau dans le rapport 90:10),
- la 8-chloro-4-isopropylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=66° (température de réaction : 70°; solvant: mélange de dioxanne et d'eau dans le rapport 90:10),
- 10 - la 2-éthyl-8-chloro-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=106° (température de réaction : 70°; solvant: mélange de dioxanne et d'eau dans le rapport 90:10),
- la 8-chloro-4-diméthylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=132°,
- 15 - la 4-amino-8-chloro-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=230°,
- la 7-éthyl-8-chloro-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- 20 - la 8-chloro-4-cyclopropylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- la 8-chloro-4-cyclopropylméthylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- la 8-chloro-4-cyclohexylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- 25 - la 8-chloro-4-cyclohexylméthylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- la 4-tert.-butylamino-8-chloro-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=92°,
- 30 - la 4-allylamino-8-chloro-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- la 8-chloro-2-méthyl-4-propargylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- la 8-chloro-4-(2-méthoxyéthylamino)-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=94°,
- 35 - la 8-chloro-2-méthyl-4-(2-pyrimidylamino)pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,

- la 8-chloro-4-(3,4-diméthoxybenzylamino)-2-méthyl-pyrazolo [1,5-a]-s-triazine,
- la 8-chloro-4-p-chlorobenzylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- 5 - la 8-chloro-2-méthyl-4-propylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=102°,
- la 8-chloro-4-méthylamino-2-propyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- la 8-chloro-7-cyclohexyl-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo [1,5-a]-s-triazine,
- 10 - la 8-chloro-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=184°, et
- la 8-chloro-7-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=217°.

Exemple 22

8-amino-4-butylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

- 15 On dissout 6 g de 4-butylamino-2-méthyl-8-nitro-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine dans 100 ml d'éthanol, on ajoute 6 g de catalyseur à 10% de palladium sur charbon, et on hydrogène à la pression normale et à la température ambiante. Lorsque l'absorption d'hydrogène est terminée, on élimine
- 20 le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat sous pression réduite. On fait cristalliser dans de l'éther le composé du titre ainsi obtenu; il fond à 92°.

Exemple 23

8-acétamido-4-butylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

- 25 On ajoute par portions, à 95°, 5 g de poudre de fer à une solution de 5 g de 4-butylamino-2-méthyl-8-nitro-pyrazolo [1,5-a]-s-triazine dans 85 ml d'acide acétique glacial et 15 ml d'eau, et on agite pendant une heure à la même température. On refroidit le mélange réactionnel, on y ajoute 100 ml d'eau
- 30 glacée et 200 ml de chloroforme, on filtre la poudre de fer en excès et on extrait le filtrat. On lave la phase chloroformique avec une solution glacée d'hydroxyde de sodium 2N, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous pression réduite. On recristallise dans de l'éther le composé du titre ainsi
- 35 obtenu; il fond à 153°.

Exemple 244-diméthylamino-8-diméthylaminométhyl-2,7-diméthyl-pyrazolo
[1,5-a]-s-triazine

On chauffe au reflux, pendant 16 heures, un
5 mélange de 2 g de 4-diméthylamino-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-
s-triazine, 1,1 g de chlorhydrate de diméthylamine, 1,57 g
de paraformaldéhyde et 20 ml d'éthanol. On évapore le mélange
réactionnel sous pression réduite, on extrait le résidu
d'évaporation avec une solution glacée d'hydroxyde de sodium 2N
10 et du chloroforme, on sèche la phase chloroformique sur sulfate
de magnésium et on l'évapore sous pression réduite. Au moyen
d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, on transforme
le produit de la réaction en son dichlorhydrate et on fait
cristalliser ce dernier dans de l'éthanol; il fond à 250°.

15 En procédant comme décrit ci-dessus on peut aussi
préparer la 8-diméthylaminométhyl-2,7-diméthyl-4-méthylamino-
pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; le dichlorhydrate fond à 256°.

Exemple 254-diméthylamino-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine-8-
20 carbaldéhyde

On ajoute goutte à goutte 1,83 ml d'oxychlorure
de phosphore à une suspension de 1,91 g de 4-diméthylamino-
2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine dans 20 ml de diméthyl-
formamide. Pendant cette addition, la température monte à
25 environ 40°. On chauffe la solution pendant 1 heure à 90°,
puis, tout en refroidissant, on ajoute goutte à goutte 20 ml
d'eau. On extrait avec du chloroforme, on lave la solution
chloroformique avec une solution glacée saturée de bicarbonate
de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore
30 sous pression réduite. On fait cristalliser dans de l'éthanol
le composé du titre ainsi obtenu; il fond à 156°.

En procédant comme décrit ci-dessus, on peut égale-
ment préparer le 2,7-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-
triazine-8-carbaldéhyde; il fond à 205°.

Exemple 268-acétamido-4-butylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

A une solution de 8-amino-4-butylamino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine dans de la pyridine, on ajoute sous refroidissement de l'anhydride acétique en excès et on laisse reposer le mélange à la température ambiante pendant 16 heures.

- 5 On évapore ensuite le mélange réactionnel sous pression réduite, on extrait le résidu d'évaporation avec du chloroforme et une solution glacée, saturée de bicarbonate de sodium, on sèche la phase chloroformique sur sulfate de magnésium, on l'évapore sous pression réduite et on fait cristalliser dans de l'éther
- 10 le composé du titre ainsi obtenu; il fond à 153°.

Exemple 27

2,7-diméthyl-4-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

- A une solution de 3,2 g de sodium dans 265 ml de méthanol, refroidie à 0°, on ajoute 25 g de 4-mercapto-2,7-
- 15 diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine. Après dissolution complète, on ajoute 23,6 g d'iodure de méthyle et on laisse reposer le mélange réactionnel à la température ambiante, pendant 16 heures. On évapore ensuite le mélange réactionnel sous pression réduite, on extrait le résidu d'évaporation avec du chlorure
- 20 de méthylène et une solution glacée d'hydroxyde de sodium 2N, on sèche la solution de chlorure de méthylène sur sulfate de sodium et on l'évapore sous pression réduite. On fait cristalliser dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole le composé du titre ainsi obtenu; il fond à 105°.

- 25 Pour préparer la 4-mercapto-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, utilisée comme produit de départ, on peut procéder comme décrit ci-après :

- On hydrolyse à la température d'ébullition la 4-amino-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, préparée
- 30 comme décrit à l'exemple 9, avec de l'hydroxyde de sodium en solution méthanolique aqueuse, ce qui donne la 4-hydroxy-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine (F=260). A une solution de 120 g de 4-hydroxy-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine dans 1,6 litre de pyridine, on ajoute 324 g de penta-
- 35 sulfure de phosphore et on chauffe à ébullition au reflux pendant 15 heures. On évapore ensuite le mélange réactionnel

sous pression réduite, on reprend le résidu d'évaporation par 660 ml d'eau et on laisse reposer pendant 2 heures à la température ambiante. On extrait la solution aqueuse à plusieurs reprises avec du chloroforme, on réunit les extraits chloroformiques, on les sèche sur sulfate de magnésium et on les évapore sous pression réduite. On laisse reposer la phase aqueuse pendant 24 heures, puis on l'extrait avec du chloroforme, ce qui fournit une quantité supplémentaire du produit. On chromatographie le produit brut sur 10 fois sa quantité de gel de silice en utilisant, comme éluant, un mélange de chlorure de méthylène et d'éthanol dans le rapport 19:1. On obtient ainsi la 4-mercapto-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éthanol, elle fond à 235°.

15

Exemple 282-méthyl-4-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

A une solution refroidie à 0° de 1,4 g de sodium dans 110 ml de méthanol, on ajoute 10 g de 4-mercapto-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine. Après dissolution complète, on ajoute 10,2 g d'iodure de méthyle et on laisse reposer pendant 16 heures à la température ambiante. On évapore le mélange réactionnel sous pression réduite, on extrait le résidu d'évaporation avec du chloroforme et une solution glacée d'hydroxyde de sodium 2N, on sèche la solution chloroformique sur sulfate de sodium et on l'évapore sous pression réduite. On fait cristalliser dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole le composé du titre ainsi obtenu; il fond à 91°.

25

Pour préparer la 4-mercapto-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, utilisée comme produit de départ, on peut procéder comme décrit ci-après:

30

On hydrolyse à la température d'ébullition la 4-amino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, préparée comme décrit à l'exemple 6, avec une solution méthanolique aqueuse d'hydroxyde de sodium, ce qui donne la 4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine (P=274°). On chauffe à ébullition au reflux, pendant 15 heures, un mélange de 88 g de 4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, 2,5 litres de dioxanne et 156 g de pentasulfure de phosphore. On évapore le mélange réactionnel sous pression réduite, on chauffe le

35

résidu d'évaporation avec 850ml d'eau au bain marie, pendant 1 heure et demie, on refroidit et on extrait avec du chloroforme. On sèche la phase chloroformique sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous pression réduite. On extrait avec du méthanol bouillant le produit visqueux ainsi obtenu, on évapore le méthanol, puis on chromatographie la 4-mercapto-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine ainsi obtenue à l'état brut sur 20 g de sa quantité de gel de silice en utilisant, comme éluant, un mélange de chloroforme et d'éthanol, dans le rapport 19:1. Après recristallisation du produit dans l'éthanol, il fond à 257°.

Exemple 29

4-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

En procédant -----
15 comme décrit à l'exemple 27 ou 28, mais en utilisant la 4-mercapto-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, on obtient le composé du titre. Après cristallisation dans de l'éther, il fond à 108°.

Pour préparer la 4-mercapto-pyrazole[1,5-a]-s-triazine, utilisée comme produit de départ, on peut procéder comme décrit ci-après :

Par cyclisation de la 5-amino-pyrazole-1-carboxamidine au moyen d'un excès de l'anhydride mixte des acides formique et acétique, on obtient la 4-formamido-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine (F=235°). On chauffe au reflux, pendant 7 heures, un mélange de 220 g de 4-formamido-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, 620 ml d'acide formique et 1860 ml d'eau. On refroidit ensuite la solution, ce qui fait cristalliser la 4-hydroxy-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; elle fond à 268°.

30 A une suspension de 100 g de 4-hydroxy-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine dans 1,5 litre de pyridine, on ajoute 327 g de pentasulfure de phosphore et on chauffe pendant 15 heures à ébullition au reflux. On évapore sous pression réduite la solution foncée obtenue et on ajoute 1 litre d'eau au résidu d'évaporation. Dès que la forte formation de mousse diminue, 35 on chauffe pendant 4 heures à 50° au bain d'huile. On ajuste

ensuite le pH à environ 3 en ajoutant un peu d'acide chlorhydrique concentré, on filtre, on évapore le filtrat sous pression réduite et on extrait avec du chloroforme dans une ampoule à décanter le produit sirupeux ainsi obtenu. On sèche la phase chloroformique sur sulfate de magnésium, on l'évapore et on chromatographie la 4-mercapto-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine ainsi obtenue à l'état brut sur 20 fois sa quantité de gel de silice en utilisant, comme éluant, un mélange de chloroforme et d'éthanol dans le rapport 9:1. On recrystallise la 4-mercapto-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine dans un mélange de chloroforme et de méthanol; elle fond à 275°.

Exemple 30

4-éthylthio-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

En procédant comme décrit à l'exemple 27, mais en utilisant l'iodure d'éthyle comme agent d'alkylation, on obtient le composé du titre; il fond à 55°.

Exemple 31

4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine

On chauffe à ébullition au reflux, pendant 2 heures, un mélange de 115 g de 4-amino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, 580 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 2N et 290 ml de méthanol, puis on refroidit le mélange réactionnel au bain de glace. On essore le sel de sodium qui a cristallisé, on le sèche sous pression réduite, on le reprend dans 300 ml d'eau et on ajoute 411 ml d'acide chlorhydrique 2N; le composé du titre cristallise alors. On le filtre et on le sèche sous pression réduite; il fond à 275°.

En procédant comme décrit ci-dessus ou comme décrit à l'exemple 1 pour la préparation de la 4-hydroxy-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, on peut préparer les composés suivants :

- la 4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=274°,
- la 7-éthyl-4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=192°,
- la 2-éthyl-4-hydroxy-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=243°,

- la 4-hydroxy-2,8-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
F=316°,
- la 4-hydroxy-7-méthyl-2-phényl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- la 2-éthyl-4-hydroxy-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- 5 - la 4-hydroxy-2,7,8-triméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- la 7-cyclohexyl-4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- la 2-cyclohexyl-4-hydroxy-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- la 8-bromo-4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- 10 - la 8-bromo-4-hydroxy-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- la 4-hydroxy-2-méthyl-8-nitro-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- la 8-chloro-4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
F=308°,
- la 4-hydroxy-2-méthyl-7-phényl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine,
- 15 - la 2-éthyl-4-hydroxy-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine; F=264°,
- la 8-éthyl-4-hydroxy-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine;
F=295°, et
- la 8-chloro-4-hydroxy-2,7-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine.

20

Exemple 32

En procédant comme décrit à l'exemple 29 pour la préparation de la 4-hydroxy-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, mais en utilisant les produits de départ appropriés, on obtient la 4-hydroxy-7-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine (F=298°) et

25 la 4-hydroxy-7,8-diméthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine (F=330°).

Les composés de formule I, IIc et VI, et leurs sels, n'ont pas été décrits jusqu'à présent dans la littérature. Dans les essais effectués sur les animaux de laboratoire, ils se signalent par d'intéressantes propriétés pharmacologiques, notamment par une activité bronchospasmodique, comme

30 il ressort des essais suivants effectués chez le cobaye et le chat.

35

L'action bronchospasmodique des composés de formules I, IIc et VI a été mise en évidence chez le cobaye par l'inhibition de la bronchoconstriction provoquée par excitation du vague. On utilise dans cet essai des cobayes ayant

subi une vagotomie bilatérale et narcotisés à l'uréthane à la dose de 1,2 g/kg. L'animal est ventilé artificiellement, à volume et fréquence constants. On stimule les extrémités des deux vagues de façon à provoquer une bronchoconstriction que l'on enregistre sur un kymographe, selon une modification de la méthode décrite par H.Konzett et R.Rossler dans Arch. Exp.Path.Pharmacol.195,71(1940), grâce à un système à soupape et un marqueur à piston. On administre le composé à essayer par voie intraveineuse, 5 minutes avant de provoquer une bronchoconstriction. D'une façon générale, les composés de formules I, IIc et VI inhibent le bronchospasme provoqué par excitation du vague chez le cobaye, après administration à des doses comprises entre environ 1 et 10 mg/kg. On a rassemblé dans le tableau I suivant les résultats obtenus avec quelques composés de l'invention.

TABLEAU I

	Substance	Dose administrée en mg/kg(voie intraveineuse)	Pourcentage d'inhibition du bronchospasme après 5 minutes
20	4-amino-2-méthyl-pyrazolo [1,5-a]-s-triazine	5	45
25	2,7-diméthyl-4-(2-pyridyl-amino)pyrazolo[1,5-a]-s-triazine	5	50
	4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine	5,6	26
	7-éthyl-2-méthyl-4-méthyl-amino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine	5,6	34
30	8-bromo-2,7-diméthyl-4-méthyl-amino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine	5,6	49
35	8-chloro-2-méthyl-4-méthyl-amino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine	5,6	96

TABLEAU I (suite)

5	2,8-diméthyl-4-amino-pyrazolo [1,5-a]-s-triazine	5,6	40
	2,8-diméthyl-4-méthylamino- pyrazolo[1,5-a]-s-triazine	5,6	64
	4-amino-7-cyclohexyl-2-méthyl- pyrazolo[1,5-a]-s-triazine	5,6	50
10	2-méthyl-4-(4-méthyl-1-pipé- razinyl)-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine	10	~ 50
	2,7-diméthyl-4-méthylthio-pyra- zolo[1,5-a]-s-triazine	5	45

L'action bronchospasmolytique des composés de formules I, IIc et VI a également été mise en évidence chez le cobaye anesthésié, par l'inhibition du bronchospasme provoqué par administration intra-veineuse d'une dose de 50 µg/kg d'acétylcholine. On effectue l'enregistrement des bronchoconstrictions selon une modification de la méthode déjà citée de H. Konzett et R. Rossler. Le composé à essayer est administré par voie intraveineuse. A titre d'exemple, on a rassemblé dans le tableau II suivant les résultats obtenus avec quelques composés de formule I, administrés à la dose de 10 mg/kg.

TABLEAU II

Substance	Inhibition du bronchospasme (en %) après		
	5 minutes	20 minutes	35 minutes
30 8-chloro-2-méthyl-4-méthyl- amino-pyrazolo[1,5-a]-s- triazine	37	46	50
2,7-diméthyl-4-méthylamino- pyrazolo[1,5-a]-s-triazine	92	42	-
35 2,8-diméthyl-4-méthylamino- pyrazolo[1,5-a]-s-triazine	77	44	40

L'action bronchospasmodolytique des composés de formules I, IIc et VI a par ailleurs été mise en évidence chez le chat anesthésié par l'inhibition du bronchospasme provoqué par administration intraveineuse d'une dose de 5 µg/kg d'histamine. On effectue l'enregistrement des bronchoconstrictions selon une modification de la méthode déjà citée de H.Konzett et R.Rossler. Le composé à essayer est administré par voie intraveineuse. A titre d'exemple, on a rassemblé dans le tableau III suivant les résultats obtenus avec quelques composés de formule I.

TABLEAU III

	Substance	Dose administrée en mg/kg (voie intraveineuse)	Inhibition du bronchospasme (en %) après		
			5 min.	20 min.	35 min.
15	8-chloro-2-méthyl-4-méthyl- amino-pyrazolo[1,5-a]-s- triazine	5,6	84	73	81
	2,7-diméthyl-4-méthylamino- pyrazolo[1,5-a]-s-triazine	3	63	24	-
20	7-éthyl-2-méthyl-4-méthyl- amino-pyrazolo[1,5-a]-s- triazine	5,6	75	75	60
	2,8-diméthyl-4-amino- pyrazolo[1,5-a]-s-triazine	5,6	66	69	70
25	2,8-diméthyl-4-méthylamino- pyrazolo[1,5-a]-s-triazine	5,6	85	68	86

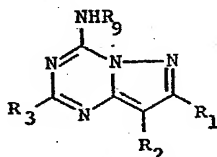
Grâce à leur action bronchospasmodolytique, les composés de formules I, IIc et VI peuvent être utilisés en thérapeutique pour le traitement des maladies obstructives des voies respiratoires telles que les bronchospasmes, par exemple de l'asthme bronchique. La dose quotidienne à administrer sera comprise entre environ 10 et 100 mg de substance active.

La toxicité aiguë des composés de formules I, IIc et VI a été déterminée chez le rat et le cobaye. Pour la 2,7-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, par exemple, la DL₅₀ est supérieure à 100 mg/kg par voie orale chez le rat

et le cobaye; pour la 8-chloro-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo [1,5-a]-s-triazine, elle est d'environ 100 mg/kg par voie orale chez le rat et supérieure à 56 mg/kg par voie orale chez le cobaye.

- 5 Comme composés de formule I particulièrement intéressants du point de vue de leur application en thérapeutique, on peut citer les composés répondant à la formule If

10

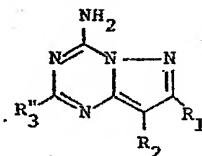


(If)

15

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations déjà données et R_9 représente un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyl-(inférieur)alkyle inférieur, ainsi que les composés répondant à la formule Ig

20



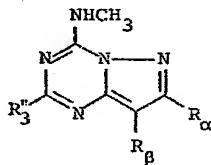
(Ig)

25

dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations déjà données et R_3^a représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle ou éthyle.

Parmi les composés de formule If, on peut citer en particulier ceux répondant à la formule Ii

30



(Ii)

35

dans laquelle R_3 a la signification déjà donnée, R_α représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle, éthyle ou cyclohexyle et R_β représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome ou le groupe méthyle; on peut citer plus particulièrement

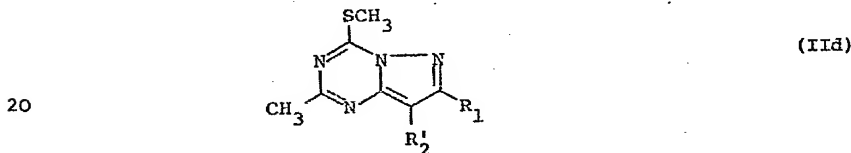
5 la 2,7-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, la 2,8-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, la 7-éthyl-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine et, tout particulièrement, la 8-chloro-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo

10 [1,5-a]-s-triazine.

Parmi les composés de formule Ig, on peut citer en particulier la 4-amino-7-cyclohexyl-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, la 2-éthyl-4-amino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine et la 4-amino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine.

Comme composés de formule II particulièrement intéressants du point de vue de leur application en thérapeutique, on

15 peut citer les composés répondant à la formule IIId



dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations déjà données, et en particulier la 2,7-diméthyl-4-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-

25 s-triazine.

Les composés de formules I, IIc et VI et leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique peuvent être utilisés comme médicaments, soit seuls, soit mis sous une forme pharmaceutique appropriée pour l'administration par la voie orale,

30 rectale ou parentérale. Pour préparer des formes pharmaceutiques appropriées, on travaille la substance active avec des excipients minéraux ou organiques, inertes du point de vue pharmacologique. Comme excipients, on pourra utiliser par exemple:

35 pour des comprimés et des dragées: le lactose, l'amidon, le talc, l'acide stéarique etc.;

pour des sirops: l'eau, le saccharose, le sucre inverti,

le glucose etc..;

pour des préparations injectables: l'eau, des alcools, le glycérol, des huiles végétales etc..;

pour des suppositoires: des huiles naturelles ou durcies, des cires, des graisses etc...

5

Les préparations peuvent en outre contenir des agents de conservation, de dissolution, des stabilisants, des mouillants, des édulcorants, des colorants, des aromatisants etc..., appropriés.

10

Les composés de l'invention peuvent également être administrés par inhalation, par exemple au moyen d'aérosols. Les compositions destinées à être administrées par inhalation sont préparées selon les méthodes habituelles et peuvent contenir les excipients usuels tels que des diluants liquides inertes, des agents propulseurs, des aromatisants etc...

15

Les formes pharmaceutiques préférées sont les compositions solides destinées à l'administration par voie orale, telles que les comprimés, les capsules, les dragées etc...

Exemples de compositions pharmaceutiques

20

A. Comprimés

On prépare selon les méthodes habituelles des comprimés à administrer par exemple à raison de 3 ou 4 comprimés par jour et ayant la composition suivante:

2,7-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo

25

[1,5-a]-s-triazine

25 mg

Gomme adragante

10 mg

Lactose

222,5 mg

Talc

15 mg

Amidon de maïs

25 mg

30

Stéarate de magnésium

2,5 mg

Pour un comprimé pesant

300 mg

B. Aérosol

On prépare selon les méthodes habituelles une formulation pour aérosol, ayant la composition suivante:

35

2,7-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo

[1,5-a]-s-triazine

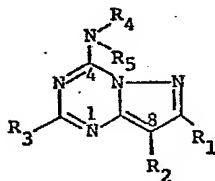
0,8-20%

	Ethanol	10-40%
	Acide ascorbique	1-10%
	Fréon 11	10-30%
	Fréon 114	10-30%
5	Fréon 12	30-60%
	Système tampon	q.s.
	Aromatisants	q.s.

- Dans les compositions pharmaceutiques décrites ci-dessus, on peut remplacer la substance active citée par d'autres composés de formules I, IIc ou VI ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 10

REVENDICATIONS

1.- Nouveaux dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I



(I)

dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de

l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs,

R_2 représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, un groupe formyle, acétyl, amino ou nitro, un groupe alkyle inférieur ou dialkyl (inférieur) aminométhyle, ou un groupe de formule $-NH-CO-A$ où A signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur éventuellement substitué par de l'halogène,

R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, alkyle inférieur ou cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone, ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs,

R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alcényle ou alcynyle inférieurs, dont la liaison multiple ne se trouve pas en position α par rapport à l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, un groupe hydroxyalkyle inférieur ou alcoxy (inférieur) alkyle inférieur, dont l'atome d'oxygène est séparé de l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, par au moins deux atomes de carbone, un groupe dialkyl (inférieur) aminoalkyle inférieur dont l'atome d'azote est séparé de l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, par au moins deux atomes de carbone, un groupe cycloalkyl-alkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone, un groupe cycloalkyl-alkyle contenant de 4 à 10 atomes de carbone, un groupe pyri-

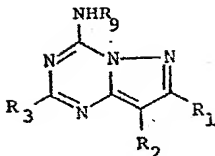
- dyle ou pyrimidyle, un groupe benzyle éventuellement substitué dans le noyau benzénique par de l'halogène, des groupes hydroxy ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs, un groupe amino ou dialkyl(inférieur)amino, ou un groupe alkylèneimino
- 5 contenant de 2 à 7 atomes de carbone,
- R_5 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alcényle ou alcynyle inférieurs, dont la liaison multiple ne se trouve pas en position α par rapport à
- 10 l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, un groupe hydroxy-alkyle inférieur ou alcoxy(inférieur)alkyle inférieur, dont l'atome d'oxygène est séparé de l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, par au moins deux atomes de carbone, un
- 15 groupe dialkyl(inférieur)aminoalkyle inférieur dont l'atome d'azote est séparé de l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, par au moins deux atomes de carbone, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone ou un groupe cycloalkylalkyle contenant de 4 à 10 atomes de carbone, ou bien
- R_4 et R_5 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont
- 20 rattachés, un groupe pipéridino, 1-pyrrolidinyle, morpholino ou thiomorpholino, ou un groupe N_4 -B-(1-pipérazinyle) où B signifie un groupe alkyle inférieur, un groupe hydroxy-alkyle inférieur dont le groupe hydroxy est séparé du
- 25 reste N_4 par au moins deux atomes de carbone, ou un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs,
- le reste A éventuellement présent dans R_2 devant représenter l'hydrogène ou le groupe méthyle ou éthyle lorsque R_4 et R_5 signifient tous deux l'hydrogène,
- 30 et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

2.- Nouveaux dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule If

35

(formule If voir page suivante)

(If)



dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs,

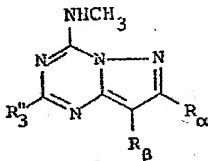
R_2 représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, un groupe formyle, acétyle, amino ou nitro, un groupe alkyle inférieur ou dialkyl(inférieur)aminométhyle, ou un groupe de formule $-NH-CO-A$ où A signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur éventuellement substitué par de l'halogène,

R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, alkyle inférieur ou cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone, ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs, et R_9 représente un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyl(inférieur)alkyle inférieur,

et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

3.- Nouveaux dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule II.

(II)



dans laquelle

R_3 représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle ou éthyle,

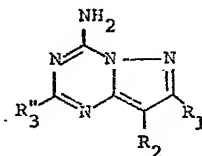
R_α représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle, éthyle ou cyclohexyle, et

R_β représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome ou le groupe méthyle,

5 et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

4.- Nouveaux dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule Ig

10



(Ig)

15

dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de

20 l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs,

R_2 représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, un groupe formyle, acétyl, amino ou nitro, un groupe alkyle inférieur ou dialkyl (inférieur) aminométhyle, ou un groupe

25 de formule $-NH-CO-A$ où A signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur éventuellement substitué par de l'halogène, et

R_3 représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle ou éthyle,

et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

30

5.- Nouveaux dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi la 4-

amino-7-cyclohexyl-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, la 7-

éthyl-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, la 2-

35 éthyl-4-amino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, la 2,7-diméthyl-4-(2-pyridylamino)-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, la 4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, la 2-méthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazin-

nyl)-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, la 8-bromo-2,7-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine et la 2,8-diméthyl-4-amino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

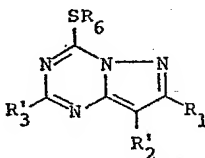
5 6.- La 8-chloro-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

7.- La 2,7-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

8.- La 4-amino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

9.- La 2,8-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

10.- Nouveaux dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule IIc



(IIc)

25 dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs,

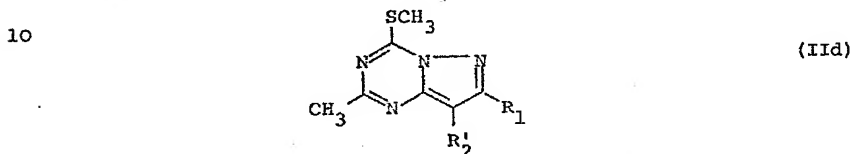
30 R_2' représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, le groupe nitro ou un groupe alkyle inférieur,

R_3' représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs, et

35 R_6 représente un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle

- contenant de 3 à 6 atomes de carbone, ou un groupe benzyle éventuellement substitué dans le noyau benzénique par de l'halogène ou des groupes hydroxy ou alkyle ou alcoxy inférieurs,
- 5 et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

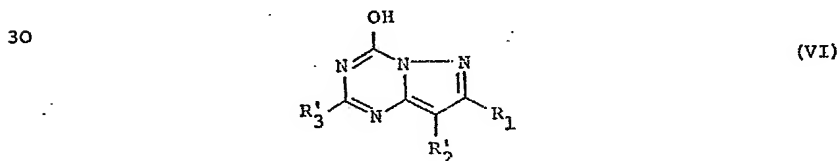
11.- Nouveaux dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule IIId



- 15 dans laquelle
- R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs, et
- 20 R_2 représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, le groupe nitro ou un groupe alkyle inférieur, et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

- 12.- La 2,7-diméthyl-4-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

13.- Nouveaux dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule VI



- 35 dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs,

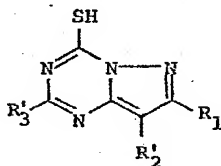
5 R_2' représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, le groupe nitro ou un groupe alkyle inférieur, et

R_3' représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs,

10 et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

14.- Nouveaux dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule IX

15



(IX)

20

25

dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs,

30 R_2' représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, le groupe nitro ou un groupe alkyle inférieur, et

R_3' représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halo-

35

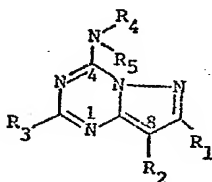
gène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs.

15.- Un procédé de préparation des dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine répondant à la formule I

5

(I)

10



15

dans laquelle

R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de

20

l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs,

R₂ représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, un groupe formyle, acétyle, amino ou nitro, un groupe alkyle inférieur ou dialkyl(inférieur)aminométhyle, ou un groupe de formule -NH-CO-A où A signifie l'hydrogène ou un groupe

25

alkyle inférieur éventuellement substitué par de l'halogène,

R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, alkyle inférieur ou cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone, ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs,

30

R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alcényle ou alcynyle inférieurs, dont la liaison multiple ne se trouve pas en position α par rapport à l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, un groupe hydroxyalkyle inférieur ou alcoxy(inférieur)alkyle inférieur, dont l'atome

35

d'oxygène est séparé de l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, par au moins deux atomes de carbone, un groupe

dialkyl(inférieur)aminoalkyle inférieur dont l'atome d'azote est séparé de l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, par au moins deux atomes de carbone, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone, un groupe cycloalkylalkyle contenant de 4 à 10 atomes de carbone, un groupe pyridyle ou pyrimidyle, un groupe benzyle éventuellement substitué dans le noyau benzénique par de l'halogène, des groupes hydrogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs, un groupe amino ou dialkyl(inférieur)amino, ou un groupe alkylèneimino contenant de 2 à 7 atomes de carbone,

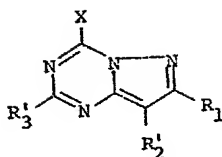
R_5 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alcényle ou alcynyle inférieurs, dont la liaison multiple ne se trouve pas en position α par rapport à l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, un groupe hydroxyalkyle inférieur ou alcoxy(inférieur)alkyle inférieur, dont l'atome d'oxygène est séparé de l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, par au moins deux atomes de carbone, un groupe dialkyl(inférieur)aminoalkyle inférieur dont l'atome d'azote est séparé de l'atome d'azote auquel ce groupe est lié, par au moins deux atomes de carbone, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone ou un groupe cycloalkylalkyle contenant de 4 à 10 atomes de carbone, ou bien

R_4 et R_5 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un groupe pipéridino, 1-pyrrolidinyle, morpholino ou thiomorpholino, ou un groupe N_4 -B-(1-pipérazinyle) où B signifie un groupe alkyle inférieur, un groupe hydroxyalkyle inférieur dont le groupe hydroxy est séparé du reste N_4 par au moins deux atomes de carbone, ou un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe alkyle ou alcoxy inférieurs,

le reste A éventuellement présent dans R_2 devant représenter l'hydrogène ou le groupe méthyle ou éthyle lorsque R_4 et R_5 signifient tous deux l'hydrogène,

et de leurs sels, caractérisé en ce que

a) on fait réagir des composés de formule II



(II)

5

dans laquelle

- 10 R_1 a la signification déjà donnée,
 R_2 représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome,
le groupe nitro ou un groupe alkyle inférieur,
 R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle infé-
rieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes
15 de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué
par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy infé-
rieurs, et

X représente le reste acide d'un ester réactif,
avec des composés de formule III

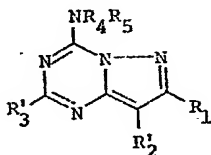
20



(III)

dans laquelle R_4 et R_5 ont les significations déjà données,
ce qui donne les composés de formule Ia

25



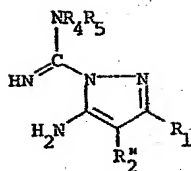
(Ia)

- 30 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont les significations
déjà données, ou

b) On cyclise des composés de formule IV

(formule IV voir page suivante)

35



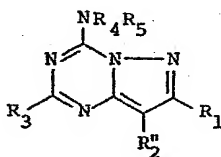
(IV)

dans laquelle R_1 , R_4 et R_5 ont les significations déjà données et R_2'' représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, par réaction avec des dérivés réactifs d'acides de formule V



(V)

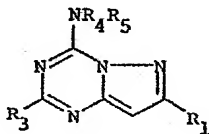
dans laquelle R_3 a la signification déjà donnée, ce qui donne les composés de formule Ib



(Ib)

dans laquelle R_1 , R_2'' , R_3 , R_4 et R_5 ont les significations déjà données, ou

c) On introduit le groupe R_2'' dans les composés de formule Id

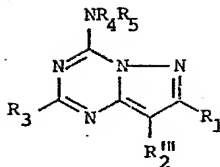


(Id)

dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 et R_5 ont les significations déjà données, ce qui donne les composés de formule Ic

(formule Ic voir page suivante)

5



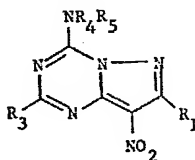
(Ic)

10

dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 et R_5 ont les significations déjà données et R_2'' représente le chlore ou le brome, ou un groupe formyle, acétyle, dialkyl(inférieur)aminométhyle ou nitro, ou

d) On réduit les composés de formule Ic''

15

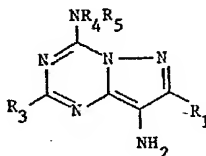


(Ic'')

20

dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 et R_5 ont les significations déjà données, ce qui donne les composés de formule Ic'

25



(Ic')

30

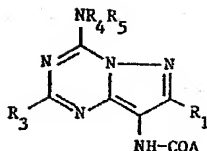
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 et R_5 ont les significations déjà données, ou

e) on acyle des composés de formule Ic', ce qui donne les composés de formule Ic'''

35

(formule Ic''' voir page suivante)

(Ic'')

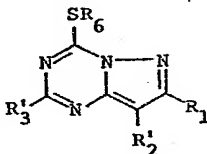


dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 et A ont les significations déjà données,

et, le cas échéant, on transforme les composés de formule I ainsi obtenus en leurs sels, par réaction avec des acides minéraux ou organiques.

16.- Un procédé de préparation des dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine répondant à la formule IIc

(IIc)



dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs,

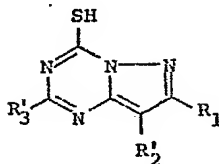
R'_2 représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, le groupe nitro ou un groupe alkyle inférieur,

R'_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs, et

R_6 représente un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone, ou un groupe benzyle éventuellement substitué dans le noyau benzénique par de l'halogène ou des groupes hydroxy ou alkyle ou alcoxy

inférieurs,
et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on alkyle des composés
de formule IX

5



(IX)

10

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations déjà données,
et, le cas échéant, on transforme les composés de formule IIc
ainsi obtenus en leurs sels, par réaction avec des acides
minéraux ou organiques.

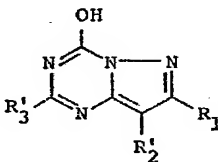
15

17.- Un procédé de préparation des dérivés de la
pyrazolo[1,5-a]-s-triazine de formule IIc spécifiés à la
revendication 10 et dans lesquels R_2 représente un atome de
chlore ou de brome, et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on
soumet à une chloruration ou à une bromuration les composés de
20 formule IIc spécifiés à la revendication 10 et dans lesquels
 R_2 représente l'hydrogène, ou leurs sels.

20

18.- Un procédé de préparation des dérivés de la
pyrazolo[1,5-a]-s-triazine répondant à la formule VI

25



(VI)

30

dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur,
un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone
ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halo-
gène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs,

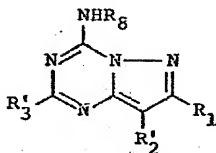
35

R_2 représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, le
groupe nitro ou un groupe alkyle inférieur, et

R'_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs,

et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on hydrolyse des composés de formule X

(X)

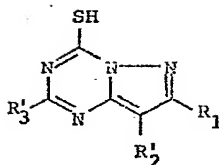


dans laquelle R_1 , R'_2 et R'_3 ont les significations déjà données et R_8 représente l'hydrogène et peut également représenter le groupe formyle lorsque R'_3 signifie l'hydrogène, et, le cas échéant, on transforme les composés de formule VI ainsi obtenus en leurs sels, par réaction avec des acides minéraux ou organiques.

19.- Un procédé de préparation des dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine de formule VI spécifiés à la revendication 13 et dans lesquels R'_2 représente un atome de chlore ou de brome ou le groupe nitro, et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on soumet à une chloruration, une bromuration ou une nitration, les composés de formule VI spécifiés à la revendication 13 et dans lesquels R'_2 représente un atome d'hydrogène, ou leurs sels.

20.- Un procédé de préparation des dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine répondant à la formule IX

(formule IX voir page suivante)



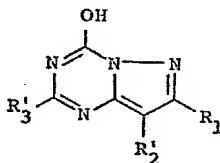
(IX)

5

dans laquelle

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par de l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs, et
- R_2 représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, le groupe nitro ou un groupe alkyle inférieur, et
- R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle éventuellement substitué par le l'halogène ou des groupes alkyle ou alcoxy inférieurs, caractérisé en ce qu'on traite des composés de formule VI

20



(VI)

- dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations déjà données, par un agent de sulfuration.

21.- L'application en thérapeutique des dérivés de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine spécifiés à l'une quelconque des revendications 1 à 13, à titre de principes actifs de médicaments.

30

22.- Un médicament exerçant notamment une action bronchospasmodolytique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine de formule I spécifié à la revendication 1, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

35

23.- Un médicament exerçant notamment une action bronchospasmodolytique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine de formule If spécifié à la revendication 2, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

24.- Un médicament exerçant notamment une action bronchospasmodolytique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine de formule II spécifié à la revendication 3, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

25.- Un médicament exerçant notamment une action bronchospasmodolytique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine de formule Ig spécifié à la revendication 4, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

26.- Un médicament exerçant notamment une action bronchospasmodolytique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine choisi parmi la 4-amino-7-cyclohexyl-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, la 7-éthyl-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, la 2-éthyl-4-amino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, la 2,7-diméthyl-4-(2-pyridylamino)-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, la 4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, la 2-méthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, la 8-bromo-2,7-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine et la 2,8-diméthyl-4-amino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

27.- Un médicament exerçant notamment une action bronchospasmodolytique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, la 8-chloro-2-méthyl-4-méthylamino-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

28.- Un médicament exerçant notamment une action bronchospasmodolytique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, la 2,7-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo [1,5-a]-s-triazine, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

29.- Un médicament exerçant notamment une action bronchospasmodolytique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, la 4-amino-2-méthyl-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

30.- Un médicament exerçant notamment une action bronchospasmodolytique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, la 2,8-diméthyl-4-méthylamino-pyrazolo [1,5-a]-s-triazine, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

31.- Un médicament exerçant notamment une action bronchospasmodolytique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine de formule IIc spécifié à la revendication 10, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

32.- Un médicament exerçant notamment une action bronchospasmodolytique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine de formule IIId spécifié à la revendication 11, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

33.- Un médicament exerçant notamment une action bronchospasmodolytique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, la 2,7-diméthyl-4-méthylthio-pyrazolo [1,5-a]-s-triazine, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

34.- Un médicament exerçant notamment une action bronchospasmodolytique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de la pyrazolo[1,5-a]-s-triazine de formule VI spécifié à la revendication 13, à

l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

- 35.- Une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient l'un au moins des principes actifs
- 5 spécifiés à l'une quelconque des revendications 22 à 34, en association avec des excipients et véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique.